

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Das Verhalten der Serumcholinesterase
im Tagesverlauf
nach Thiobarbituratnarkosen und nach
oralen Pentobarbital- und Butabarbitalgabe

von

DORIT KARL

München 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Das Verhalten der Serumcholinesterase im Tagesverlauf

nach Thiobarbituratnarkosen

und nach oraler Pentobarbital- und Butabarbitalgabe

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dorit Karl

aus

Nittenau bei Regensburg

München

1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Holle

Dekan: Prof. Dr. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.1965

Mikrokopie GmbH München 22, Bruderstr.9

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

REV. J. B. GILL

CHURCH OF THE

UNITED METHODIST CHURCH OF THE
CITY OF NEW YORK

WEDNESDAY, MAY 10, 1894
SUNDAY, MAY 14, 1894
SUNDAY, MAY 21, 1894

WEDNESDAY, MAY 10, 1894

G l i e d e r u n g

Die Bedeutung der Serumcholinesterase (=SChE) für
die Chirurgie und Anästhesie

- I. Bestimmung der SChE-Aktivität und der Dibucain-Zahl
nach Kalow. Methodik.
- II. Anordnung und Durchführung der Versuche.
- III. Ergebnisse.
Verlaufskurven der SChE-Aktivität:
 1. Tagesprofilkurven gesunder Versuchspersonen:
normaler SChE-Tagesverlauf.
 2. Nach oraler und intravenöser Barbiturat-Medikation:
 - a) nach oraler Barbiturat-Medikation,
 - b) nach intravenöser Thiopental-Injektion,
 - c) nach intravenöser Thiobutabarbital-Injektion,
 - d) nach der Kombinationsnarkose Thiopental + Halothan,
 - e) nach intravenöser Thiopental-Injektion und vorheriger vierzehntägiger Einnahme eines barbituratfreien Schlafmittels.
- IV. Besprechung der Ergebnisse.
Zusammenhang zwischen SChE und Leber .
 1. Tagesprofilkurven
 2. Gegenüberstellung der SChE-Aktivität nach oraler Thiopental- und Thiobutabarbitaleinnahme
 3. Gegenüberstellung der SChE-Aktivität nach Thiopental- und Thiobutabarbitalnarkosen
 4. SChE-Aktivität nach der Kombinationsnarkose
 5. SChE-Aktivität nach Thiopentalnarkose und vorheriger vierzehntägiger Einnahme eines barbituratfreien Schlafmittels
 6. Abhängigkeit der SChE-Aktivität von Kreislauf, Nahrungsaufnahme und körperlicher Leistung
 7. Beeinflussung der SChE-Aktivität durch die Desulfurierung

Zusammenfassung

- A. Die Bestimmung der Serumcholinesterase (=SChE) - Aktivität als Leberfunktionstest gewann in den letzten Jahren für die Klinik immer mehr an Bedeutung. Sie gibt dem Chirurgen und Anästhesisten wertvolle Hinweise nicht nur auf die Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit der Leber (2,8,9,14,16,17,18), sondern sie erlaubt auch eine Aussage über den voraussichtlichen Verlauf einer Narkose, bei der Succinylbischolin als Muskelrelaxans verwendet werden soll (7,9). Die Synthese des Enzyms SChE findet in den Lebermikrosomen statt (11,12,14, 26,28). Da die Barbiturate in den Lebermikrosomen entgiftet werden (22,23,24), erhebt sich somit die Frage einer eventuellen Beeinflussung der SChE durch den Barbituratabbau. In der vorliegenden Arbeit wurde die SChE-Aktivität im Tagesverlauf nach intravenösen Thiobarbituratnarkosen und oraler Pentobarbital- und Butabarbitalgabe untersucht.
- B. Die Aktivität der SChE wurde nach der Methode von Kalow bestimmt (19,20). Diese ist allen bisher bekannten Verfahren wegen der Substratspezifität und der einfachen technischen Durchführung vorzuziehen (1,15,21,25). Außerdem erlaubt sie durch Bestimmung der Dibucainzahl auch die atypische und intermediäre Form der SChE zu erfassen.
- I. Die Methode nach Kalow ist eine spektrophotometrische, wobei als Substrat eine Benzoylcholin-Verdünnung verwendet wird, die bei 240nm ein Absorptionsmaximum aufweist. Die SChE-Aktivität zeigt sich in einer laufenden Abnahme der Extinktion, die über drei Minuten verfolgt wird. Aus der Abnahme der Extinktion über 3 Minuten

läßt sich unter Einschluß einer Temperaturkorrektur die SChE-Aktivität in $\mu\text{Mol/ml/h}$ Benzoylcholin bei 37°C errechnen.

Die Dibucainzahl drückt die prozentuale Hemmung der Extinktionsabnahme durch einen Zusatz von Dibucain zum Reaktionsgemisch aus. Dibucainzahlen über 70 zeigen einen normalen SChE-Typ an, zwischen 40 und 70 eine Intermediärform zwischen typischer und atypischer SChE, und um 20 die atypische SChE.

Die Bestimmung der SChE-Aktivität geschieht folgendermaßen: Serum oder Plasma werden mit einem M/15 Phosphatpuffer von pH 7,4 1:50 oder 1:100 verdünnt. In der Quarzcuvette von 1 cm Schichtdicke werden 2 ml dieser Verdünnung mit 1 ml des Phosphatpuffers versetzt und 1 ml einer Benzoylcholinchlorid-Lösung $2 \cdot 10^{-4}\text{ M}$ zugesetzt. Die Extinktion des Gemisches wird bei einer Wellenlänge von 240 nm gegen die mit Phosphatpuffer 1:1 verdünnte SChE-Lösung gemessen. Nach genau 3 Minuten wird die Extinktion abermals bestimmt.

Aus der Extinktionsdifferenz für 3 Minuten wird die SChE-Aktivität in $\mu\text{Mol/ml/h}$ bei 37° für Benzoylcholin wie folgt errechnet: Eine Extinktionsdifferenz von 0,165 entspricht der Hydrolyse von 0,025 μMol Benzoylcholin pro ml. Der ermittelte Wert muß je nach der benutzten Serumverdünnung mit 100 bzw. 200 multipliziert werden, um auf einen ml zu kommen, und außerdem mit 20, um auf eine Stunde zu kommen. Die unmittelbar nach der Messung bestimmte Temperatur in

der Cuvette wird zunächst auf 26° korrigiert nach der Formel

$$\text{antilog } 0,0283 (26-t).$$

Daraus ergibt sich ein Faktor, mit dem die bei einer Temperatur zwischen 20 und 26° bestimmte Aktivität multipliziert wird, um auf die Aktivität bei 26° zu kommen. Die Multiplikation dieses Wertes mit 1,74 ergibt schließlich die Aktivität bei 37° . Unterhalb von 20° sollten keine Bestimmungen durchgeführt werden.

Zur Bestimmung der Dibucainzahl wird der für die SchE-Aktivität beschriebene Meßvorgang in der Cuvette wiederholt, die statt des 1 ml Phosphatpuffers 1 ml einer Dibucainlösung enthält. Die prozentuale Abnahme der Extinktionsdifferenz im Vergleich zu dem bei der Bestimmung der SchE-Aktivität (ohne Dibucain) ermittelten Wert ist die Dibucainzahl.

- II. An 28 freiwilligen Versuchspersonen wurden insgesamt 75 Narkosen vorgenommen. Die Probanden stellten sich dafür mindestens zwei- oder dreimal mit einem Zwischenraum von 4 bis 6 Wochen zwischen den Narkosen zur Verfügung. Bei den Thiobarbiturat-Kurznapkosen wurden Thiopental^x und Thiobutabarbital^{xx} jeweils für sich und Thiopental in Verbindung mit dem Inhalationsnarkotikum Halothan gegeben. In einer vierten Gruppe erhielten die Probanden Thiopental, jedoch nach ca. 14-tägiger Einnahme eines barbituratfreien Schlafmittels^{xxx}. Die Anzahl der Versuchspersonen, die Höhe der Barbituratdosis und die Injektionsdauer sind aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Thiobarbituratdosis in mg Injektionsdauer in Minuten	Anzahl der Versuchspersonen				
	Thiopental (Gr. I)	Thiobutabarb. (Gr. II)	Thiop.+ Haloth. (Gr. III)	Thiop. n. Vorbeh. (Gr. IV)	Gesamtzahl
250 mg / 1 Min.	6	5	5		16
500 mg / 2 Min.	17	12	8	7	44
1000 mg / 3 Min.	4	5	2		11

Tabelle 1

 x Pentothal (R)
 xx Inactin (R)
 xxx Rebuso (R)

In der Tabelle 1 wurden vier Narkosen nicht aufgeführt, da diese vier Versuchspersonen entweder 500 mg Thiopental und kurz vorher Humanalbumin i.v. oder 500 mg Thiopental+N₂O bzw. 500 mg Thiobutabarbitol+Halothan bzw. 1000 mg Thiobutabarbitol+Halothan erhielten.

Bei allen Kombinationsnarkosen wurde das Halothan in 1%-iger Konzentration 10 Min. lang nach Ende der Injektionszeit verabreicht.

Der Untersuchungsgang begann jeweils morgens gegen 8 Uhr. Die Versuchsperson mußte nüchtern sein und bekam die Ableitungselektroden für die EEG-Untersuchung angelegt. Aus der rechten Kubitalvene wurde 15 ml Blut für die Elektrophorese, die Bestimmung des Prothrombinspiegels, des Ausgangswertes der SchE-Aktivität und der Dibucainzahl entnommen. Mit diesen

serologischen und zusätzlichen klinischen Untersuchungen, wie Erheben einer gezielten Anamnese und Leberpalpation, sollte eine Leberschädigung bei den Testpersonen ausgeschlossen werden. Nach der Blutentnahme für die Bestimmung der Leewerte wurde Atropin 0,5 mg und 5 Min. danach das Narkosemittel injiziert. Noch während der Narkose legte der Anästhesist der Versuchsperson am linken Arm eine Dauerkanüle. Die weiteren Blutentnahmen von jeweils 10 ml erfolgten zeitlich übereinstimmend bei allen Versuchen und können der Tabelle 2 entnommen werden.

Testmethoden	Blutentnahmen, gerechnet vom Injektionsbeginn														× Alkoholgabe Pulver
Leberfunktion SchE															
250 mg	5Min	10'	20'	30'	1Std	2h	3h	4h	6h	8h			11 ^h	×	12h
500 mg, 1000 mg	5Min	10'	20'	30'	1Std	2h	3h	4h	6h	8h	12h	15h	23 ^h	×	24h
Barbiturat- und Thio- barbituratsnachweis	wie unter Leberfunktion !														

Tabelle 2

Nach dem Zentrifugieren der einzelnen Blutproben wurden in dem so gewonnenen Serum

1. die SchE-Aktivität nach der oben beschriebenen Methode und
2. der Gehalt des Serums an unverändertem und an verändertem Barbiturat bestimmt.

Die Kontrolle des Funktionsablaufes im Gehirn mittels EEG erfolgte während der ersten Stunde laufend, anschließend halbstündlich, und von der vierten Stunde ab bei der jeweiligen

Blutentnahme für die Dauer von 10 Minuten.

Die fortlaufende Überwachung des Kreislaufs durch Blutdruck- und Pulsmessung wurde im Narkosejournal aufgezeichnet.

Als Ergänzung zu diesen intravenösen Narkosen wurden an fünf weiteren Versuchspersonen Untersuchungen nach oraler Verabreichung von 200 mg Pentobarbital ^x mit Gegenüberstellung zu 200 mg Butabarbital ^{xx} vorgenommen. Die zeitliche Anordnung der Blutentnahme ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Testmethoden	Blutentnahmen, gerechnet vom Injektionsbeginn	× Alkoholgabe "Aster"
Leberfunktion SChE 200 mg	30Min 1Std 2h 4h 5 ³⁰ h × 6h	
Thiobarbituratnachweis	wie unter Leberfunktion!	

Tabelle 3

Damit eine genaue Beurteilung der SChE-Aktivität nach intravenöser und oraler Barbituratmedikation vorgenommen werden konnte, wurde ein Tagesprofil der SChE-Aktivität bei 14 gesunden Versuchspersonen ohne Einnahme von Arzneimitteln angelegt. Die Blutentnahmen hierzu erfolgten innerhalb von 8 Std., jeweils nach einer halben und einer Stunde, ferner nach zwei, drei, vier, sechs und acht Stunden.

x Nembutal [®]
xx Neravan [®]

III. Ergebnisse:

Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse der SChE-Aktivität jeweils im Kurvenverlauf des einzelnen Versuches wiedergegeben.

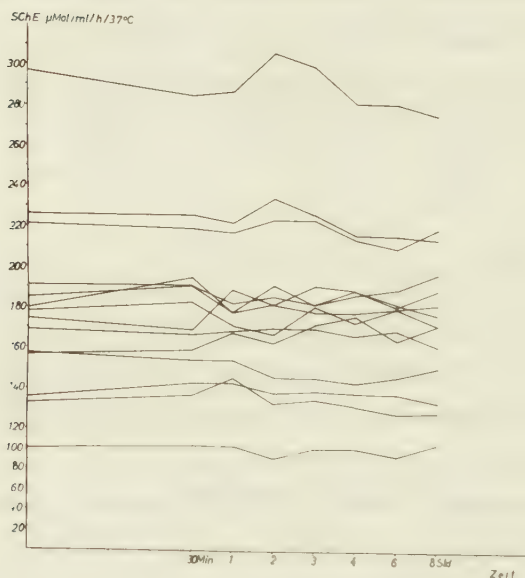


Abb. 1. Normaler SChE-Tagesverlauf:

SChE-Tagesprofil bei 14 gesunden Versuchspersonen
ohne Einnahme von Arzneimitteln.

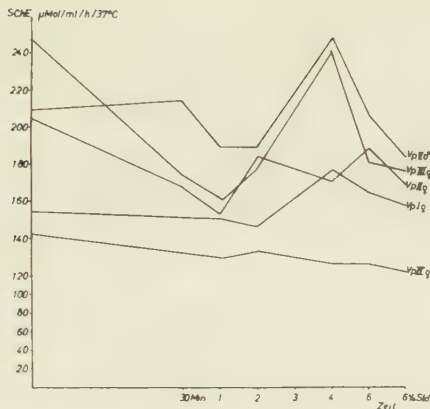


Abb. 2. SChE-Tagesprofil bei 5 gesunden Versuchspersonen nach 200 mg Pentobarbital oral

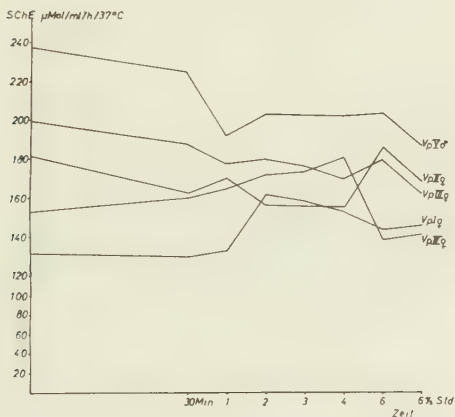


Abb. 3. SChE-Tagesprofil bei 5 gesunden Versuchspersonen nach 200 mg Butabarbital oral

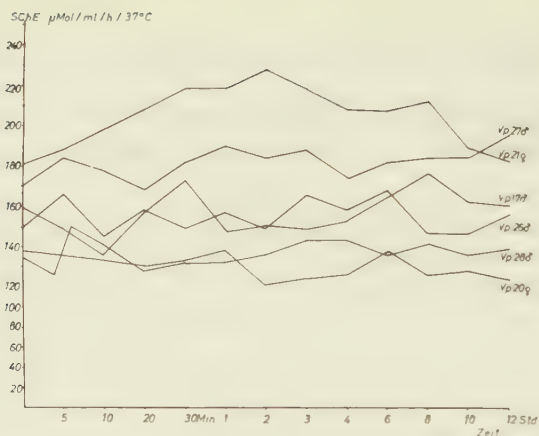


Abb. 4. SChE-Tagesprofil bei 6 gesunden Versuchspersonen nach 250 mg Thiopental i.v.

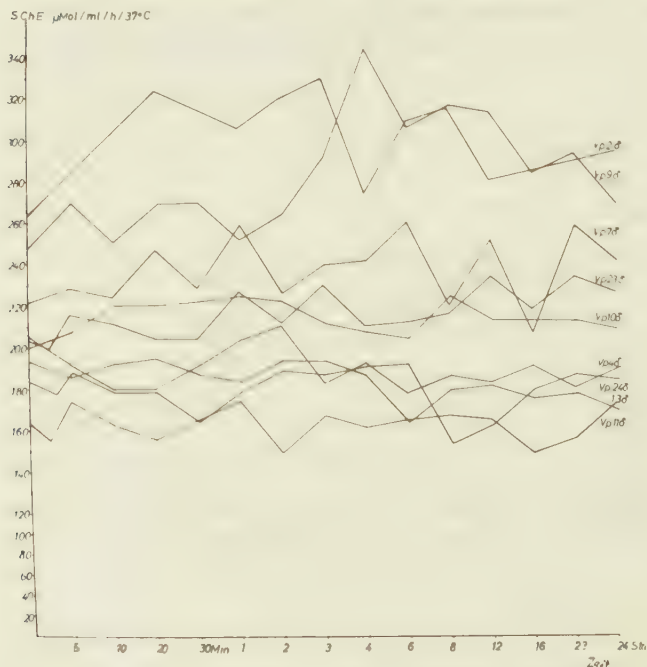


Abb. 5. SChE-Tagesprofil bei 9 gesunden Versuchspersonen nach 500 mg Thiopental i.v.

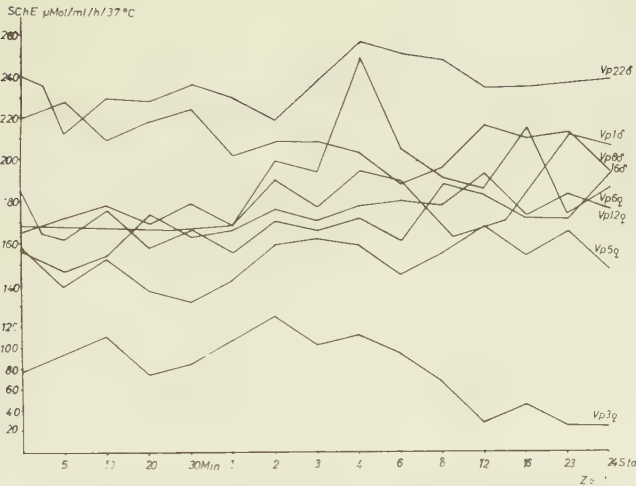


Abb.6.SchE-Tagesprofil bei 8 gesunden Versuchspersonen nach 500 mg Thiopental i.v.

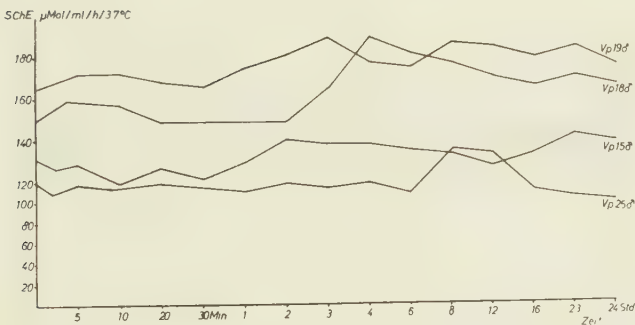


Abb.7.SchE-Tagesprofil bei 4 gesunden Versuchspersonen nach 1000 mg Thiopental i.v.

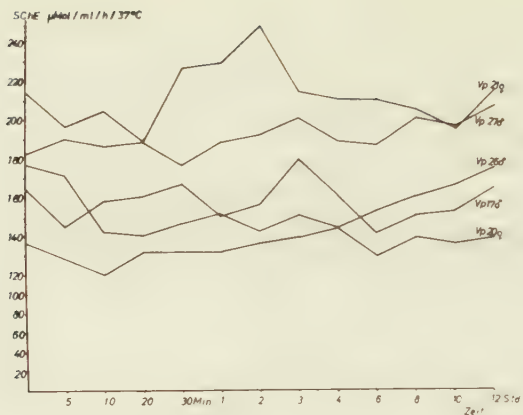


Abb.8. SCHE-Tagesprofil bei 5 gesunden Versuchspersonen nach 250 mg Thiobutabarbital i.v.

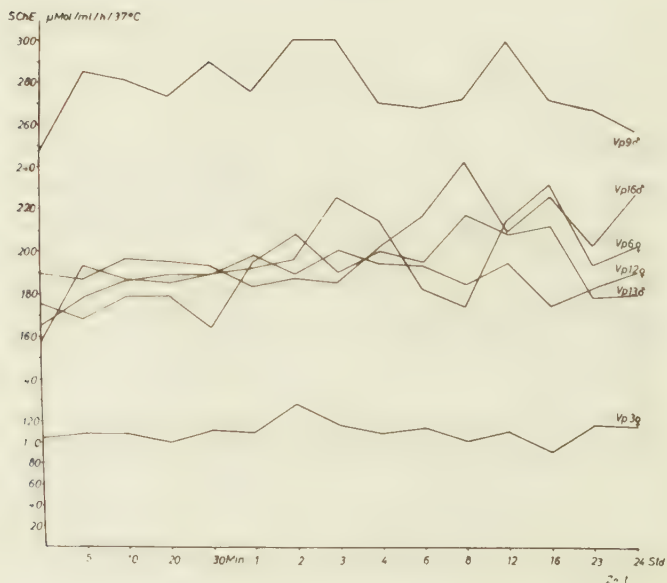


Abb.9. SCHE-Tagesprofil bei 6 gesunden Versuchspersonen nach 500 mg Thiobutabarbital i.v.

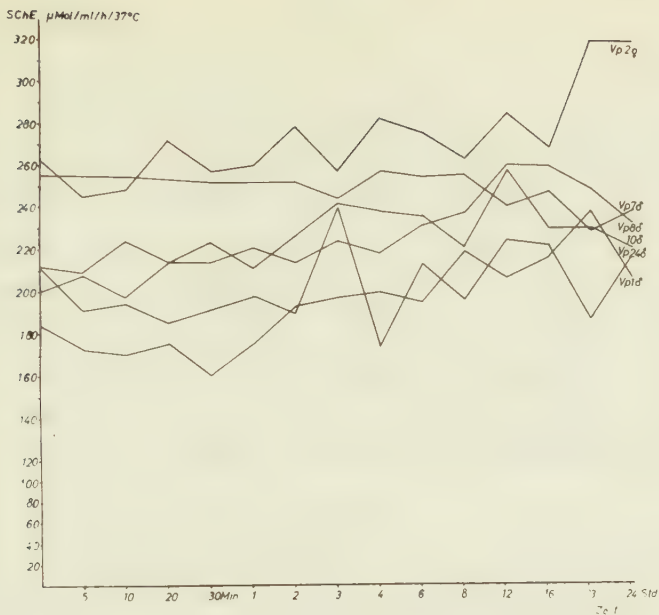


Abb.10. SCHE-Tagesprofil bei 6 gesunden Versuchspersonen nach 500 mg Thiobutabarbital

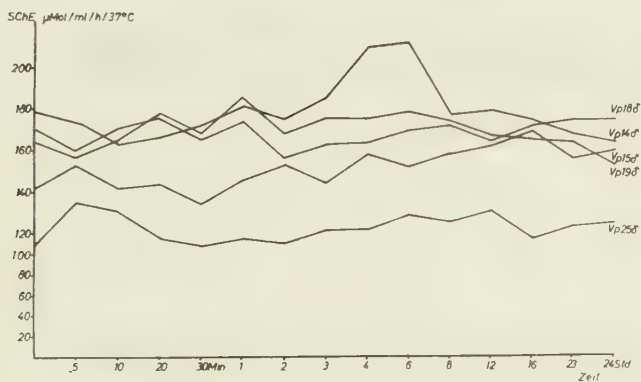


Abb.11. SCHE-Tagesprofil bei 5 gesunden Versuchspersonen nach 1000 mg Thiobutabarbital i.v.

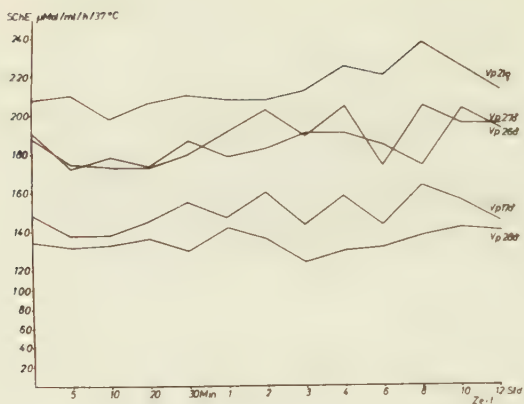


Abb.12. SChE-Tagesprofil bei 5 gesunden Versuchspersonen nach 250 mg Thiopental i.v.

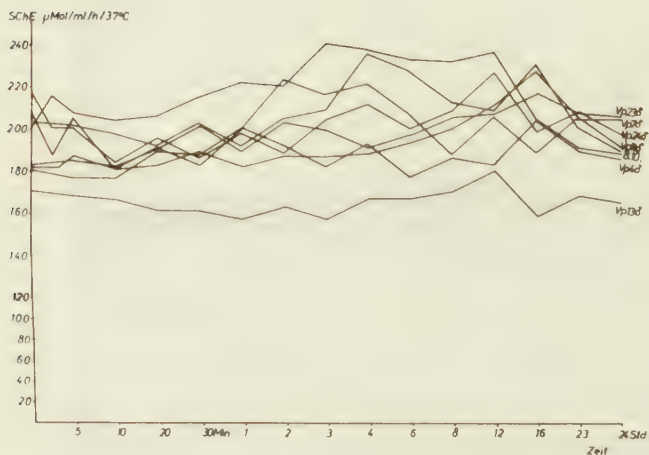


Abb.13. SChE-Tagesprofil bei 8 gesunden Versuchspersonen nach 500 mg Thiopental i.v. + Halothan

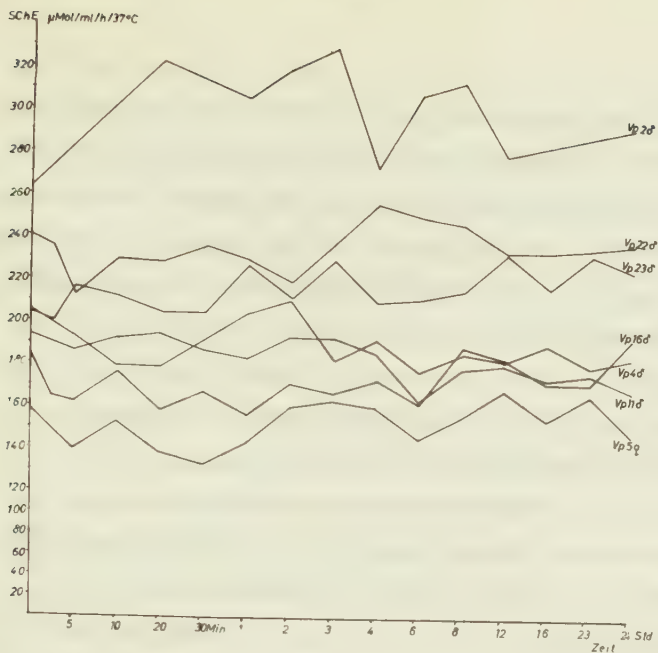


Abb.14. SChE-Tagesprofil bei 7 gesunden Versuchspersonen nach 500 mg Thiopental i.v. ohne Vorbehandlung

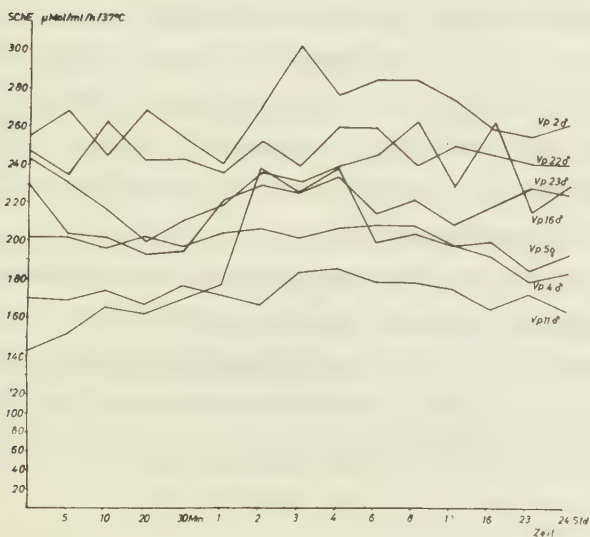


Abb.15. SChE-Tagesprofil bei 7 gesunden Versuchspersonen nach 500 mg Thiopental i.v. mit Vorbehandlung

IV. Aufgrund der Befunde einer verminderten Aktivität der SChE bei Leberkrankheiten des Menschen (11,12,26,28) und bei experimentellen Leberschädigungen in Tierversuchen (3), haben jene Autoren die Leber als den Hauptsitz der Synthese der SChE angesehen. Durch enzymhistochemische Untersuchungen von Lebergewebsstücken beim Menschen konnte festgestellt werden, daß die Aktivität der Cholinesterase normalerweise im Leberläppchen und im Zytoplasma der Leberzelle gleichmäßig verteilt ist (14). In vergleichenden serologischen und enzymhistochemischen Untersuchungen wurde weiterhin nachgewiesen, daß die Bildung der SChE eine spezifische Leberzelleistung ist (14). Die Bestimmung der SChE gibt somit einen wertvollen Hinweis auf den Funktionszustand der Leberzelle, wobei eine Abnahme der SChE-Aktivität etwa dem Grad einer Leberschädigung parallel läuft (29).

Eine weitere Methode, den Funktionszustand der Leberzellen zu erfassen, ist der Bromsulfaleintest. Hiermit prüft man die exkretorische Funktion der Leber. Im Vergleich zur SChE-Aktivität zeigte sich, daß eine Erniedrigung der Aktivität zumeist mit einer erhöhten Bromsulfaleinretention kombiniert ist (8).

Ebenso besteht zwischen dem Ausmaß der Cholinesterase - Aktivität des Serums und den Albuminwerten eine enge Parallelität (8,11,27). Denn SChE und Albumine werden durch einen ähnlichen eiweißsynthetisierenden Mechanismus in den Leberparenchymzellen gebildet. Zwischen der

Höhe des Albuminspiegels und der SChE-Aktivität besteht in der Regel ein festes Verhältnis, welches sich jedoch unter bestimmten Bedingungen verschieben kann. So führen akute Lebererkrankungen, aber auch ein postoperativer Schock zu einem Abfall der SChE-Aktivität, bevor ein Albuminabfall nachzuweisen ist (8,16,17,18,27,29).

1. Zu den eben angeführten Aufgaben der Leber tritt für unsere Fragestellung besonders die Entgiftung intravenöser Narkotika, z.B. von Thiobarbituraten, in den Vordergrund. Da sowohl die Seitenkettenoxydation als auch die Desulfurierung in den Lebermikrosomen stattfindet (4,5,6,13,22,23,24), war es demnach angezeigt, die Aktivität der SChE als eines mikrosomalen Enzyms den Tagesprofilkurven von 14 Versuchspersonen, die keine Arzneimittel eingenommen hatten, gegenüberzustellen.
(Sowohl die Probanden dieser Versuchsreihe als auch der intravenösen und oralen Reihe mußten gesund sein und insbesondere keine leberpathologischen Befunde zeigen. Bei keiner Versuchsperson war die Lebergröße verändert. So durfte bei allen Testpersonen, die zwischen 20 und 25 Jahre alt waren, eine normalfunktionierende Leber angenommen werden). Die Tagesprofilkurven dieser 14 Versuchspersonen, die vorher keine Arzneimittel eingenommen hatten, verlaufen unter Einbeziehung eines Meßfehlers

Anm.: Die Bestimmung des Meßfehlers erfolgte durch mehrmaliges Messen eines Serums am Tag der Blutentnahme und an dem darauffolgenden Tag von zwei verschiedenen Personen.

von $\pm 8 \mu\text{Mol/ml}$ (siehe Anmerkung) bei mittleren SChE-Ausgangswerten, sowie von $\pm 11 \mu\text{Mol/ml}$ bei höheren SChE-Ausgangswerten, geradlinig.

Wird der Meßfehler nicht berücksichtigt, so beträgt die maximale Schwankung in den Tagesprofilen 7 %, wenn man den tiefsten Punkt gleich 100 % setzt. Eine maximale Steigerung vom Ausgangswert (=100%) wurde bis zu 3 %, ein maximaler Abfall vom Ausgangswert bis zu 3,8 % berechnet.

Körperliche Leistung und Nahrungsaufnahme - letztere erfolgte bei allen Versuchspersonen nach Abnahme des Blutnüchternwertes und nach vier Stunden - hatten keinerlei Einfluß auf die SChE-Aktivität.

2. In der Gegenüberstellung des Kurvenverlaufs der SChE-Aktivität nach oraler Einnahme von 200 mg Pentobarbital und Butabarbital ergeben sich folgende Befunde:

Die maximale Schwankung in den Tagesprofilkurven nach oraler Thiobarbituratmedikation beträgt bis zu 23,4 %. Die SChE schwankt im Maximum bei Pentobarbital bis zu 28,4 %, das sind um 10 % mehr als bei Butabarbital (18,4 %).

Der maximale Abfall im Gesamtverlauf beträgt bei Pentobarbital 19,2 %, bei Butabarbital 13,4 %.

Die maximale Steigerung im Gesamtverlauf beträgt bei Pentobarbital 7,8 %, bei Butabarbital 7,6 %.

Gegenüber den Tagesprofilkurven ohne Barbituratmedikation ergeben sich somit wesentliche Unterschiede. Auffallend ist, daß die SchE-Aktivität nach oraler Barbituratmedikation einen stärkeren Abfall im Gesamtverlauf der SchE-Aktivität zeigt. Der Anstieg ist mit 7,8 % gegenüber 19,2 % sowie 7,6 % gegenüber 13,4 % wesentlich geringer. Das kommt darin zum Ausdruck, daß die SchE-Aktivität in sechs von zehn Kurven einen starken Abfall innerhalb der ersten 30 Min. erfährt. Dieser beträgt bis zu 15,5 %.

3. Die Tagesprofilkurven der SchE-Aktivität aller Thiopental- und Thiobutabarbitalnarkosen ergaben eine maximale Schwankung von 24,8 %. Davon entfallen auf Thiopental 23,4 %, auf Thiobutabarbital 26,1 %.

Der maximale Abfall im Gesamtverlauf beträgt bei

Thiopental 13,1 %, bei Thiobutabarbital 12,1 %.

Die maximale Steigerung im Gesamtverlauf beträgt bei

Thiopental 17,2 %, bei Thiobutabarbital 18,9 %.

Hierbei ist auffallend, daß die SchE-Aktivität nach intravenöser Barbituratmedikation einen etwas größeren Anstieg im Gesamtverlauf zeigt. Der Abfall ist mit 13,1 % bei Thiopental gegenüber 17,2 % und 12,1 % bei Thiobutabarbital gegenüber 18,9 % nur etwas geringer.

Bei Gegenüberstellung der SchE-Tagesprofilkurven nach oraler Thiobarbiturateinnahme zu den Verlaufskurven nach intravenösen Thiobarbituratnarkosen zeigt sich eine weitgehende prozentuale Übereinstimmung beider Tagesprofile

in den maximalen Schwankungen und dem stärksten Abfall. Nur der maximale Anstieg ist bei den oralen im Vergleich zu den intravenösen Tagesprofilen deutlich verringert und beträgt etwa 10,3 %.

4. Die Aktivität der SchE nach der Kombinationsnarkose 500 mg Thiopental + Halothan ist gegenüber den Thiobarbituratnarkosen mit und ohne Vorbehandlung herabgesetzt, d.h. nach 14-tägiger Einnahme eines barbituratfreien Schlafmittels. Die SchE-Tagesprofile nach der Kombinationsnarkose zeigen eine maximale Schwankung von 20,3 % (Gegenüber Thp=23,4%, Thb=26,1%, Thp nach Vorbehandlung=26,4%). Der maximale Abfall liegt bei 11,0% (Vgl. Thp=13,1%, Thb=12,1%, Thp n.V. = 12,4%). Die maximale Steigerung, bezogen auf den Gesamtverlauf, liegt bei 12,5% (Thp=17,2%, Thb=18,9%, Thp n.V. = 16,9%).

Ob der niedrige SchE-Spiegel ein spezifischer Halothan-Effekt ist, oder aber ob dieser durch andere Faktoren ausgelöst wird, wie z.B. durch den Kreislauf in dem Sinne, daß ein schnelleres Abwandern des Thiobarbiturats durch Halothan eine geringere Belastung der Leber verursacht, kann nicht gesagt werden. Sicherlich spielt die Veränderung der Durchblutungsgrösse in der Peripherie unter Halothan eine Rolle, da hierdurch nicht nur mehr Thiobarbiturat in die besser durchbluteten Gewebe abwandern kann, sondern auch die SchE-Aktivität im Sinne eines Verdünnungseffektes geringer wird.

5. Der Verlauf der SChE-Tagesprofilkurven bei vorbehandelten Versuchspersonen und nach 500 mg Thiopental i.v. zeigt eine maximale Schwankung von 27 %. Maximaler Abfall und maximale Steigerung, bezogen auf den Gesamtverlauf der SChE-Aktivität, entsprechen sich in etwa bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Testpersonen. Die Schwankungen der SChE-Aktivität bei beiden Gruppen unterscheiden sich nicht wesentlich.

Betrachtet man nun das Verhalten der SChE-Aktivität während der ersten 30 Min. bei den Probanden nach der i.v. Thiobarbituratnarkose, so ergibt sich unabhängig von der Dosierung bei 37 Versuchen = 49,3 % ein initialer Abfall von 12,3 %, bei 27 Versuchen = 36 % ein initialer Anstieg von 12,5 % und ein gleichbleibender Verlauf bei 11 Versuchen = 14,7 %.

Während der ersten 30 Min. waren die Schwankungen der SChE-Aktivität bei 69 Narkosekurven (= 92%) geringer als im späteren Verlauf der Kurven. Bei den übrigen 8 % entsprechen sich die SChE-Schwankungen in etwa vor und nach der 30 Min. Grenze. Jenseits dieser zeitlichen Grenze von 30 Min. zeigen die Tagesprofile der Narkosekurven deutliche Anstiege und Abfälle. Diese sind individuell stark verschieden. Kein Tagesprofil gleicht in seinem Verlauf einem anderen; sogar bei den SChE-Tagesprofilkurven der gleichen Versuchsperson bestehen starke Unterschiede.

Die Tagesprofilkurven der SChE nach 250 mg, 500 mg und 1000 mg i.v. weisen, in Prozent ausgedrückt, annähernd dieselben Schwankungen auf. Die mit einem hohen SChE-Ausgangswert beginnenden Kurven verändern sich in ihrer Aktivität prozentual nicht mehr als die mit einem niederen Ausgangswert beginnenden. Alle Kurven erreichen am Ende eines Versuches ihren Ausgangswert.

Der Vergleich der SChE-Aktivität nach oraler und intravenöser Thiobarbituratmedikation zeigt, daß die maximalen Schwankungen und die maximalen Abfälle, bezogen auf den Gesamtverlauf, sich in etwa entsprechen. Nur die maximalen Anstiege der SChE-Aktivität nach i.v. Thiobarbituratnarkosen übertreffen die SChE-Aktivität nach oraler Einnahme von Pentobarbital und Butabarbital um rund 10 %.

6. Die Aktivität der SChE wird weder durch Aufnahme von Nahrungsmitteln und Flüssigkeit, noch durch körperliche Arbeit gehemmt oder gesteigert. Durch die langsame Injektion der Thiobarbiturate (Injektionszeit siehe Tabelle 1) konnte der Kreislauf stabil gehalten werden. Dadurch kam es bei keiner Narkose zu einer Zentralisation mit Amplitudenverengung und Pulsfrequenzerhöhung bzw. zu deutlichem Blutdruckabfall.

C. Zusammenfassung:

Um das Verhalten der SChE-Aktivität im Tagesverlauf nach Thiobarbituratnarkosen studieren zu können, wurden an 28 Testpersonen insgesamt 75 Narkoseversuche gemacht. Zur Ergänzung dieser intravenösen Narkosen dienen 10 orale Versuche mit Pentobarbital und Butabarbital an 5 weiteren Probanden.

Damit eine genaue Beurteilung der SChE-Schwankung nach intravenöser und oraler Barbituratmedikation möglich war, wurden Tagesprofile der SChE-Aktivität an 14 Versuchspersonen ohne Barbituratgabe angelegt.

1. Diese SChE-Tagesprofilkurven verlaufen ohne Schwankung. Die SChE-Aktivität bleibt unbeeinflusst von Nahrungsaufnahme und körperlicher Belastung.
2. Die Erhebung von SChE-Tagesprofilkurven nach oraler Pentobarbital- und Butabarbitalgabe und intravenöser Thiobarbituratinjektion ergab deutliche Anstiege und Abfälle der SChE-Aktivität. Diese werden als Beeinflussung des Enzymsystems der Leber gedeutet und sind individuell stark verschieden. Kein Tagesprofil gleicht im Verlauf einem anderen. Es bestehen sogar bei den SChE-Kurven derselben Testperson starke Unterschiede. Der Vergleich der SChE-Aktivität nach oraler und intravenöser Barbituratmedikation ergibt annähernd gleiche maximale Schwankungen und maximale Abfälle. Die ersteren betragen bis zu 24 %, letztere bis zu 16 %. Nur die

maximalen Anstiege der SChE-Aktivität nach i.v. Barbituratnarkosen, die bis zu 18 % erreichen können, übertreffen die SChE-Aktivität nach oraler Barbituratmedikation um rund 10 %. Die Tagesprofilkurven der SChE nach 250 mg, 500 mg und 1000 mg i.v. weisen, in Prozent ausgedrückt, fast dieselben Schwankungen auf. Die mit einem hohen SChE-Ausgangswert beginnenden Kurven verändern sich in ihrer Aktivität prozentual nicht mehr als die mit einem niederen Ausgangswert beginnenden. Alle Kurven erreichen am Ende eines Versuches ihren Ausgangswert.

3. Die niedrige SChE-Aktivität nach der Kombinationsnarkose mit Halothan ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Eigenschaften des Inhalationsnarkotikums zurückzuführen.

LITERATURANGABEN

- 1) Ammon, R.
Methoden der Fermentforschung 2, 1588 (1951)
- 2) Augustinsson, K.B.
Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Cholinesterase
und ihre Bedeutung für Pharmakologie und Toxikologie
Arzneimittel-Forschung 4, 242 (1954)
- 3) Brauer, R.W. and Root, M.A.
Liver injury and its influence upon the acetylcholine
splitting activity of the cat and dog
Fed.Proc. 5, 168 (1946)
- 4) Brodie, B.B.
Pathways of drug metabolism
I. Pharmacol 8, 1 (1956)
- 5) Cooper, I.R. and B.B. Brodie
Enzymatic oxidation of pentobarbital and thiopental
I. Pharmacol. exp. Ther. 120, 75 (1957)
- 6) Cooper, I.R. and B.B. Brodie
The enzymatic metabolism of hexobarbital (Evipal)
I. Pharmacol. exp. Ther. 114, 409 (1955)
- 7) Doenicke, A., Th. Gürtner, G. Kreutzberg, I. Remes,
W. Spiess und K. Steinbereithner
Serumcholinesterase anenzymia
Acta anaesth. Scandinav. 7, 59 (1963)
- 8) Doenicke, A. und F. Holle
Das Verhalten der Leberfunktion im postoperativen Schock
Fortschr. Med. 80, 253 (1962)
- 9) Doenicke, A., F. Holle und H.H. Frey
Praktische Bedeutung der Plasmacholinesterasebestimmung
und ihres atypischen Verhaltens gegenüber Succinylbischolin
Anaesthesist 11, 146 (1962)

- 10) Faber, M.
The relationship between serumcholinesterase and serum albumin
Acta med. Scandinav. 114, 72 (1943)
- 11) Faber, M.
Serumcholinesterase in patients with proteinuria
Acta med. Scandinav. 115, 475 (1943)
- 12) Frey, H.H., A. Doenicke und Gisela Jäger
Quantitative Bedeutung der Desulfurierung im Stoffwechsel von Thiobarbituraten
Med. exp. 4, 243 (1961)
- 13) Gürtner, Th., G. Kreutzberg und A. Doenicke
Comparative studies on cholinesterase activity in serum and liver cells
Acta anaesth. Scandinav. 7, 69 (1963)
- 14) Hestrin, S.
The reaction of acetylcholin and other carboxylic acid derivates with hydroxylamine and its analytical application
I. Biol. Chem. 180, 249 (1949)
- 15) Holle, F.
Bestimmung der Plasmacholinesteraseaktivität als prognostischer Test in der Chirurgie
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 289, 696 (1958)
- 16) Holle, F. and A. Doenicke
Cholinesterase in der Chirurgie
Erg. Chir. 43, 77 (1961)
- 17) Holle, F., K.H. Stahm und W. Teufel
Die Bedeutung der Serumcholinesterasebestimmung für Chirurgie und Anaesthesie
Anaesth. 3, 113 (1954)
- 18) Kalow, W. und K. Genest
A method for the detecation of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of dibucain numbers
Canad. I. Biochem. Physiol. 35, 339 (1957)

- 19) Kalow, W. and H.A. Lindsay
A comparison of optical and manometric methods for
the assay of human serum cholinesterase
Canad. I. Biochem. Physiol. 33, 568 (1955)
- 20) Metcalf, R.L.
The colorimetric microestimation of human blood
cholinesterase and its application to poisoning by
organic phosphate insecticides
I. econ. Ent. 44, 883 (1951)
- 21) Remmer, H.
Die Beschleunigung von enzymatischen Oxydationen in
den Lebermikrosomen unter dem Einfluß von Barbituraten
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak.
236, 7 (1959)
- 22) Remmer, H.
Der beschleunigte Abbau von Pharmaka in den Lebermikro-
somen unter dem Einfluß von Luminal
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak.
235, 279 (1959)
- 23) Remmer, H. und A. Alsleben
Die Aktivierung der Entgiftung in den Lebermikrosomen
während der Gewöhnung
Klin. Wschr. 36, 332 (1958)
- 24) Richterich, R.
Bestimmung der Serumcholinesterase mit Hilfe eines
Indikatorpapiers
Schweizerische Med. Wochenschrift 92, 263 (1962)
- 25) Sailer, S. und H. Braunsteiner
Die Bedeutung der Bestimmung der Serumcholinesterase-
aktivität
Wiener Zeitschrift für innere Medizin 40, 172 (1959)
- 26) Stefenelli, N.
Die Korrelation zwischen dem Albumingehalt und der
Cholinesteraseaktivität des Blutserums und ihre Beur-
teilung bei Albuminverlust
Klin. Wschr. 39, 1019 (1961)

- 27) Stefenelli, N.
Über die Fähigkeit der geschädigten Leber, Serumcholin-
esterase zu bilden
Bibl. gastroent. 4, 75 (1961)
- 28) Stefenelli, N. und F. Wewalka
Die klinische Bedeutung der Aktivitätsbestimmung der
Serumcholinesterase
Acta Hepato-Splenologica 8, 379 (1961)

Lebenslauf

Ich, Dorit Karl, bin geboren am 28. September 1940 in Nittenau, Landkreis Roding/Oberpfalz, als Tochter des jetzigen Oberstudienrates Johann Karl und seiner Gemahlin Thekla Karl, geb. Lang.

Ich gehöre dem röm.-kath. Glaubensbekenntnis an.

Im September 1946 kam ich für vier Klassen in die Volksschule Nittenau. Im September 1950 trat ich in die Oberrealschule Nittenau ein, aus der ich im Januar 1956 in die Oberrealschule Regensburg übertrat. Im Juli 1959 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

In den Monaten September und Oktober 1959 leistete ich den Krankenpflegedienst am Kreiskrankenhaus Nittenau.

Im Wintersemester 1959/1960 schrieb ich mich an der Universität München zum Medizinstudium ein. Nach zwei Semestern machte ich im Sommersemester 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach weiteren drei Semestern (im Frühjahr 1962) die ärztliche Vorprüfung.

Im Sommersemester 1963 begann ich mit meiner Dissertation, die ich im Frühjahr 1964 abschloß. Mein klinisches Studium bestand aus sechs Semestern.

Nach insgesamt elf Semestern (Wintersemester 1959/60 mit 1964/65) meldete ich mich im Januar 1965 zur ärztlichen Prüfung, die ich am 4. August 1965 beendete.

Seit September 1965 bin ich als Medizinalassistentin im Kreiskrankenhaus Nittenau tätig.

